

LONG ACTING CEFACLOR PHARMACEUTICAL PREPARATION

Patent number: JP7010758
Publication date: 1995-01-13
Inventor: KANAI TATSUO; SHIBATA MITSUHO; OGAWA KANZAN
Applicant: NIHON IYAKUHIN KOGYO CO LTD
Classification:
- international: **A61K9/34; A61K31/545; A61K47/38; C07D501/59;**
A61K9/30; A61K31/545; A61K47/38; C07D501/00;
(IPC1-7): A61K31/545; A61K9/34; A61K47/38;
C07D501/59
- european:
Application number: JP19930150628 19930622
Priority number(s): JP19930150628 19930622

Report a data error here

Abstract of JP7010758

PURPOSE: To obtain the subject pharmaceutical preparation, useful for imparting an effective blood level of cefaclor for a long period after the oral administration, producible without using an organic solvent and useful for improving the working environment or reducing the production cost.

CONSTITUTION: This long acting cefaclor pharmaceutical preparation contains a rapidly soluble cefaclor pharmaceutical preparation and a delayed soluble cefaclor pharmaceutical preparation at about 4:6 ratio expressed in terms of cefaclor potency. The delayed soluble cefaclor pharmaceutical preparation is composed of the rapidly soluble pharmaceutical preparation provided with an enteric coating eluting at about pH 6. The characteristic of the long acting cefaclor pharmaceutical preparation is that the enteric coating contains hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate and triethyl citrate and coated in an amount of 30-60wt.% based on the weight of the rapidly soluble cefaclor pharmaceutical preparation before coating.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-10758

(43) 公開日 平成7年(1995)1月13日

| | | | | |
|---------------------------|------|---------|-----|--------|
| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K 31/545 | | 9454-4C | | |
| 9/34 | | | | |
| 47/38 | D | | | |
| C 0 7 D 501/59 | | 7602-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平5-150628

(22) 出願日 平成5年(1993)6月22日

(71) 出願人 592073695

日本医薬品工業株式会社
富山県富山市総曲輪1丁目6番21

(72) 発明者 金井 達夫

富山県富山市岩瀬白山町64-3

(72) 発明者 柴田 満穂

富山県滑川市菰原43-20

(72) 発明者 小川 貫山

富山県魚津市相木376-5

(74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外6名)

(54) 【発明の名称】 持続性セファクロル製剤

(57) 【要約】

〔構成〕 速溶性セファクロル製剤と遅溶性セファクロル製剤とをセファクロル力価換算で約4:6の割合で含む持続性セファクロル製剤であって、該遅溶性セファクロル製剤がpH約6で溶出する腸溶性コーティングが施された速溶性セファクロル製剤からなり、該腸溶性コーティングがヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートおよびクエン酸トリエチルを含みコーティング前の速溶性セファクロル製剤重量に対して30~60重量%の割合で施されていることを特徴とする持続性セファクロル製剤。

〔効果〕 経口投与後、長時間にわたりセファクロルの有効血中濃度を与えるので有用である。また、有機溶媒を使用することなく製造でき、作業環境の向上や製造コストの低減に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 速溶性セファクロル製剤と遅溶性セファクロル製剤とをセファクロル力価換算で約4：6の割合で含む持続性セファクロル製剤であって、該遅溶性セファクロル製剤がpH約6で溶出する腸溶性コーティングが施された速溶性セファクロル製剤からなり、該腸溶性コーティングがヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートおよびクエン酸トリエチルを含みコーティング前の速溶性セファクロル製剤重量に対して30～60重量%の割合で施されていることを特徴とする持続性セファクロル製剤。

【請求項2】 ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートのアセチル基が7.0～14.0%、サクシノイル基が4.0～14.0%の範囲である請求項1記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、セファクロル持続性製剤に関する。さらに具体的には、セファクロルの作用持続性を可能にする持続性製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 セファクロルの吸収部位は小腸上部であるところから、持続性セファクロル製剤を製造するためには遅溶成分の溶出pHが重要であり、溶出pHが低pH域であると十分な持続性が得られず、また溶出pHが高pH域では、バイオアベイラビリティが低下するという問題がある。この問題を解決するための手段として、遅溶成分の腸溶皮膜に、メタアクリル酸とメタアクリル酸メチルエステル共重合体、セラック、グリセリン脂肪酸エステルおよびタルクからなる皮膜をコーティングする方法（特公昭62-32166号公報）が知られている。また、類縁物質のセファレキシニンに関しても、同様の組成物をコーティングする方法（特公昭61-13683号公報）が開示されている。しかし、これらの方法は、いずれもコーティング液調製の際に大量の有機溶媒を必要とし、また製造工程上多大な時間を要するという問題があった。

【0003】 水分散系による腸溶コーティング方法（特開昭59-19025号公報）も知られているが、水分散系腸溶基剤であるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートには溶解pHの異なるものが各種知られており、適切な溶解pHのものを使用しないかぎり、セファクロルの持続性が不十分であったり、バイオアベイラビリティが低下するという問題があった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 従って本発明は、良好なバイオアベイラビリティと持続性を示すセファクロル製剤を提供することを目的としている。また製剤化において、特殊な製剤原料や有機溶媒など使用せずに製造できる持続性セファクロル製剤を提供することを目的と

している。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、速溶性セファクロル製剤と遅溶性セファクロル製剤とを約4：6の割合で含むセファクロル持続製剤において、該遅溶性セファクロル製剤として、水分散系腸溶コーティング剤であるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含み、溶出pHが6付近である腸溶コーティングを施した粒状剤を用いると、上記の課題を解決することができるを見出し、本発明を完成するにいたった。すなわち、本発明は、速溶性セファクロル製剤と遅溶性セファクロル製剤とをセファクロル力価換算で約4：6の割合で含む持続性セファクロル製剤であって、該遅溶性セファクロル製剤がpH約6で溶出する腸溶性コーティングが施された速溶性セファクロル製剤からなり、該腸溶性コーティングがヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートおよびクエン酸トリエチルを含みコーティング前の速溶性セファクロル製剤重量に対して30～60重量%の割合であることを特徴とする持続性セファクロル製剤を提供するものである。本発明の好ましい態様によれば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートのアセチル基が7.0～14.0%、サクシノイル基が4.0～14.0%の範囲である製剤が提供される。

【0006】 本発明の製剤に含まれる速溶性セファクロル製剤は公知の製剤であり、例えば特公昭62-32166号公報に記載された速溶性セファクロル製剤を用いることができる。このような速溶性セファクロル製剤は一般的には粒状剤であり、顆粒剤や細粒剤の形態となるように、公知の湿式押出し造粒法、あるいは攪拌造粒法や転動造粒法によって製造することができる。本発明の製剤に含まれる遅溶性セファクロル製剤は、例えば20～48メッシュ程度の粒径に造粒された上記の速溶性セファクロル製剤を用いて、該製剤に腸溶性コーティングを施すことにより製造することができる。本発明の製剤に含まれる速溶性セファクロル製剤と同一の製剤に腸溶性コーティングを施して、遅溶性セファクロル製剤を製造することが好ましい。

【0007】 本発明の製剤の遅溶性セファクロル製剤に施される腸溶性コーティングは、腸溶基剤であるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートおよび可塑剤であるクエン酸トリエチルを含むものである。該コーティングは、腸溶性コーティングが施される上記の速溶性セファクロル製剤の重量に対して、30～60重量%の割合で施すことが好ましい。このような割合の腸溶性コーティングが施された遅溶性セファクロル製剤は、耐酸性が良好であり、溶出pH域で速やかな溶出性を示すものである。

【0008】 遅溶性セファクロル製剤の溶出pHは約6付

近になることが好ましい。例えば、アセチル基が7.0～14.0%、サクシノイル基が4.0～14.0%の範囲である腸溶基剤のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを用いて腸溶性コーティングを施すことにより、遅溶性セファクロル製剤を製造することができる。また、例えば、MFタイプとHFタイプを4：6～6：4で混合したものを腸溶性コーティング剤として用いて遅溶性セファクロル製剤を製造してもよいが、それぞれMFタイプとHFタイプのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを用いてコーティングを施した遅溶性セファクロル製剤を、4：6ないし6：4の割合で混合して、本発明の製剤の遅溶性セファクロル製剤として用いてもよい。

【0009】可塑剤として用いるクエン酸トリエチルは、腸溶基剤であるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの重量に対して約30重量%の割合で添加することが好ましい。腸溶性コーティングは、増量剤としてタルクを含んでもよい。タルクはコーティングの増量剤であるとともにコーティング工程において粒子間の付着を妨げる作用を有するので、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの重量に対して約 重量%の割合で添加することが好ましい。腸溶性コーティングは、好ましくは、上記の成分を 重量%の割合で含む水性懸濁液を用いて、当業者に周知のコーティング方法により行うことができる。例えば、スプレーコーティング法を用いることができ *

| | | |
|-----------|--------|-------|
| AQOAT MF | 5.0% | 18 g |
| AQOAT HF | 5.0% | 18 g |
| クエン酸トリエチル | 3.3% | 12 g |
| タルク | 3.3% | 12 g |
| 水 | 83.4% | 300 g |
| 合 計 | 100.0% | 360 g |

参考例3

参考例1により得られた遅溶性セファクロル製剤200gに対して、以下に示す組成のコーティング液360g※

| | | |
|-----------|--------|---------|
| AQOAT MF | 10.0% | 36 g |
| クエン酸トリエチル | 3.0% | 10.8 g |
| タルク | 5.0% | 18 g |
| 水 | 82.0% | 295.2 g |
| 合 計 | 100.0% | 360 g |

参考例4

参考例1により得られた遅溶性セファクロル製剤200gに対して、以下に示す組成のコーティング液360g★

| | | |
|-----------|--------|---------|
| AQOAT HF | 10.0% | 36 g |
| クエン酸トリエチル | 3.0% | 10.8 g |
| タルク | 5.0% | 18 g |
| 水 | 82.0% | 295.2 g |
| 合 計 | 100.0% | 360 g |

実施例1

参考例1により得られた遅溶性セファクロル製剤と、参

＊る。

【0010】本発明の持続性セファクロル製剤は、上記の速溶性セファクロル製剤と遅溶性セファクロル製剤とを、セファクロル力価換算で約4：6となるような割合で含む製剤である。本発明の製剤を製造するためには、例えば、顆粒状に製造された速溶性セファクロル製剤と遅溶性セファクロル製剤とを、セファクロル力価換算で約4：6になるように混合して顆粒剤を製造するか、あるいは、このようにして製造された顆粒剤を、好ましくは、カプセルに充填すればよい。

【0011】以下に本発明の実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

参考例1

セファクロル200g、トウモロコシデンプン17.5g、D-マンニトール8.75g、カルボキシメチルセルロースCa15gの混合末に、マクロゴール6000、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液75gを加え練合し、押出造粒機にて造粒した。流動層造粒機で乾燥した後、20～30メッシュ篩で整粒して速溶性セファクロル製剤を製造した。

参考例2

参考例1により得られた速溶性セファクロル製剤200gに対して、以下に示す組成のコーティング液360gを流動層コーティング機を用いてスプレーすることにより、遅溶性セファクロル製剤を製造した。

※を流動層コーティング機を用いてスプレーすることにより、遅溶性セファクロル製剤を製造した。

★を流動層コーティング機を用いてスプレーすることにより、遅溶性セファクロル製剤を製造した。

参考例2で得られた遅溶性セファクロル製剤とを、セファクロル力価換算で4：6になるよう混合し、1カプセル

あたり187.5mg力価相当となるようにカプセルに充填した。

実施例2

参考例1により得られた速溶性セファクロル製剤と、参考例3及び参考例4で得られた遅溶性セファクロル製剤を1:1の割合で混合した遅溶性セファクロル製剤とを、セファクロル力価換算で4:6になるよう混合し、1分包あたり375mg力価相当となるように分包した。実施例1のカプセル剤を用いて本発明の製剤の有用性を検討した。複数名の健常ボランティアにカプセル剤を経

口投与してセファクロルの血中濃度を調べたところ、本発明の製剤は速やかに吸収され、かつ長時間にわたり血中濃度が維持されていることが明らかとなった。

【0012】

【発明の効果】本発明による持続性セファクロル製剤は、経口投与後、長時間にわたりセファクロルの有効血中濃度を与えるので有用である。また、有機溶媒を使用することなく製造でき、作業環境の向上や製造コストの低減に有用である。